

Cited Reference 5

Japanese Patent Laid-Open (Kokai) No. 172313/1983

(Open Date: October 11, 1983)

Japanese Patent Application No. 55050/1982

(Filing Date: April 1, 1982)

Applicant: Morishita Jintan Corporation

Title of Invention: Enteric Soft Capsule

Disclosure A: (Page 1, left lower column, line 4 to right lower column, line 9).

"2. Claims

1. A enteric soft capsule which is obtained by treating a soft capsule having a coating layer containing (1) gelatin, (2) a water-soluble polyhydric alcohol or derivatives thereof and (3) a low methoxypectin or sodium alginate with a compound capable of gelatinizing an aqueous solution of the low methoxypectin or sodium alginate.

.
.

6. The enteric soft capsule accordance with claim 1 wherein the compound capable of gelatinizing the aqueous solution of sodium alginate is divalent or more metal salts.

7. The enteric soft capsule accordance with claim 1 wherein the compound capable of gelatinizing the aqueous solution of sodium alginate is calcium salt."

Disclosure B: (Page 3, right lower column, lines 9 to 20)

"Example 2

As described in Example 1, the following ingredients were used to prepare an enteric soft capsule, and the solubility of the prepared capsule was estimated.

| | |
|-----------------|-------------------|
| Ingredients | |
| gelatin | 13.3 parts |
| glycerin | 5.7 parts |
| sodium alginate | 1 part |
| pure water | <u>80.0 parts</u> |
| total 100 parts | |

| <u>Solubility Test</u> | <u>Release Time of contents</u> |
|--|---------------------------------|
| Solubility to the first liquid (pH 1.2) : | 2 hours |
| Solubility to the second liquid (pH 6.8) : | 3 ~5 minutes" |

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—172313

⑪ Int. Cl.³

A 61 K 9/48

A 61 J 3/07

識別記号

庁内整理番号

7057—4C

8214—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)10月11日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 腸溶性軟カプセル

大阪市東区玉造1丁目1番30号

森下仁丹株式会社内

⑯ 特 願 昭57—55050

⑰ 発 明 者 田邊民義

⑱ 出 願 昭57(1982)4月1日

大阪市東区玉造1丁目1番30号

⑲ 発 明 者 森下孝

森下仁丹株式会社内

大阪市東区玉造1丁目1番30号

⑳ 出 願 人 森下仁丹株式会社

森下仁丹株式会社内

大阪市東区玉造1丁目1番30号

㉑ 発 明 者 田上昭八

㉒ 代 理 人 弁理士 青山 茂 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

腸溶性軟カプセル

2. 特許請求の範囲

1. (1) セラチン、(2) 水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体および(3) 低メトキシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウムを含有する被覆層を有する軟カプセルを低メトキシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウム水溶液をゲル化し得る化合物で処理して得られる腸溶性軟カプセル。

2. 被覆層が低メトキシルベクテンを被覆層総重量の15～10重量%含有する第1項記載の腸溶性軟カプセル。

3. 被覆層がアルギン酸ナトリウムを被覆層総重量の7～1重量%含有する第1項記載の腸溶性軟カプセル。

4. 低メトキシルベクテン水溶液をゲル化し得る化合物が2価の腸イオンである第1項記載の腸溶性軟カプセル。

5. 低メトキシルベクテン水溶液をゲル化し得る化合物がカルシウム塩である第1項記載の腸溶性軟カプセル。

6. アルギン酸ナトリウム水溶液をゲル化し得る化合物が二価以上の金属塩である第1項記載の腸溶性軟カプセル。

7. アルギン酸ナトリウム水溶液をゲル化し得る化合物がカルシウム塩である第1項記載の腸溶性軟カプセル。

3. 発明の詳細な説明

本発明は腸溶性軟カプセルに関する。

従来、腸溶性軟カプセルとしてはセラチンを基剤とした軟カプセルをホルマリンで処理したもの、セラチンを基剤とした軟カプセルを腸溶性高分子物質で被覆したもの、および腸溶性高分子物質を基剤としてカプセル化したもの等が知られているが、いずれも一長一短があつて満足なものは得られていない。

例えばホルマリン処理カプセルは、胃液で崩壊せず、腸液で崩壊するカプセルを得るための調整

が困難であり、ホルマリン処理を過度に行なうと腸液でも崩壊しなくなる欠点があり、またホルマリンの使用は作業上、安全性に問題がある。

またゼラチン製軟カプセルを腸溶性高分子で被覆したカプセルはゼラチン表面と被覆膜との接層不良が起り易く、またゼラチン中の水分の影響で高分子被覆膜が変性し経時的に腸溶性の機能が低下し、ついには腸溶性を失なってしまうと云う重大な欠点を有する。

さらに腸溶性高分子物質（これは主としてカルボン酸系ビニル共重合体やセルロース誘導体を用いられている）製軟カプセルは柔軟性を附与するため多量の可塑剤を要し、これが経時的にカプセル表面に浸出し、内容物に悪影響を与えるおそれがある。

本発明は上記従来のカプセルが有する欠点を排した腸溶性軟カプセルならびにこれを容易に製造する方法を提供する。

即ち、本発明は（１）ゼラチン、（２）水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体および（

ルピタンエステル類等が例示されるがこれに限定されるものではない。水溶性多価アルコールが特に好ましい。

水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体含量は被覆層総重量の１０～３０重量％、好ましくは１３～１７重量％である。上記含量が３０重量％より多いときは軟カプセルとしての安定性が悪く、皮膜が吸湿し易くまた溶け易くなる。１０重量％より少ないときは軟カプセルの製造そのものが困難であり、経時的に皮膜にひび割れを生ずる。

低メトキシルベクテンは分子量２００，０００以上、メトキシル化度１～６％、好ましくは３．５～５％のものが好ましく、これらはサンキスト社（米国）等から入手し得るものを適宜使用すればよい。

低メトキシルベクテンの含量は被覆層総重量の１０～２０重量％、好ましくは１０～１５重量％である。低メトキシルベクテン含量が２０重量％より多いときは軟カプセルの製造が困難となる。

３）低メトキシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウムを含有する被覆層を有する軟カプセルを低メトキシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウム水溶液をゲル化し得る化合物で処理して得られる腸溶性軟カプセルに関する。

本発明においてゼラチンおよび水溶性多価アルコールは通常カプセルの製造に使用されるグレードのものがそのまま使用できる。

ゼラチンの使用量はカプセル被覆層総重量の６０～９０重量％、好ましくはアルギン酸ナトリウムを使用するときは８２～８８重量％、低メトキシルベクテンを用いるときは６８～７３重量％である。

ゼラチン含量が９０重量％より多いときは軟カプセルとしての安定性が悪くひび割れを生じ易くなる。また６０重量％より少ないときは軟カプセルの製造そのものが困難となる。

水溶性多価アルコールまたはその水溶性誘導体としてはグリセリン、ポリグリセリン、ソルビット、オリゴサツカライド、シュガーエステル、ソ

また低メトキシル含量が１０重量％より少ないときは被覆層の耐酸性度（不溶性度合）が低下し、胃液中で短時間に崩壊してしまう。

また、アルギン酸ナトリウムを使用するときは被覆層総重量の１～１０重量％、特に３～５重量％が好ましい。

アルギン酸ナトリウム含量が１０重量％より多いとき、あるいは少ないときはそれぞれ低メトキシルベクテンで述べたと同様の欠点が現われる。

低メトキシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウム水溶液をゲル化し得る化合物としては、２価ないしそれ以上の陽イオン、好ましくは水溶性無機塩、特にカルシウム塩、就中、塩化カルシウム、第一磷酸カルシウム、第二磷酸カルシウム、第三磷酸カルシウム等が好ましい。

本発明腸溶性軟カプセルはゼラチンと水溶性多価アルコールまたはその誘導体と云う従来の軟カプセル基剤に低メトキシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウムを配合し、所望により香料、顔料（例えば酸化チタン）、ビタミンＥ等適宜の添加

型を配合し、これで被カプセル化物を被覆してシームレス軟カプセルを製造する。これを低メトキシシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウム水溶液をゲル化し得る化合物の溶液と接触させ、次いで乾燥、洗浄することによつて製造する。

上記シームレス軟カプセルの製法は、従来公知の軟カプセル製造法を任意に使用すればよい。

得られた軟カプセルを低メトキシシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウム水溶液をゲル化し得る化合物溶液と接触させる。上記化合物の溶液は典型的には水溶液であつて、通常1～10重量%、好ましくは3～5重量%溶液に温度5～30℃、好ましくは10～15℃で1～5分、特に1～3分浸漬する。接触は上述のごとく浸漬によつて行なつてもよく、また噴霧法等、他の方法によつて行なつてもよい。浸漬法が最も簡便かつ均一に実施し得る。

上記処理によつて、軟カプセル被覆層中の低メトキシシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウムが瞬間的にゲル化し、ゼラチン皮膜物性を変化させ、

にアスピリン等の胃に刺激性の医薬や胃酸で失効し易い医薬用カプセルとして有用である。

以下、実施例をあげて本発明を説明する。実施例中、単に部または%とあるのは重量で示す。

実施例 1

以下の処方、被覆組成物を均一に混合し被覆液を得る。

処 方

| | |
|-------------|-------|
| ゼラチン | 14 部 |
| グリセリン | 3 % |
| 低メトキシシルベクテン | 3 % |
| 精製水 | 80 % |
| 計 | 100 % |

被覆液を特開昭51-8875号公報に記載の方法に従い、環状孔から押し出すと同時に環状孔の内側に同心円状に設けられた内孔口より着色オイル（被カプセル化物）を押出し、この複合ジェットを冷却液（植物油、流動パラフィン等）中に放出し0.5～1.0mmφの粒径に製造する（液中硬化被覆法）。得られた軟カプセルを5%塩化カル

水、熱湯にとけず、日本薬局方第10改正崩壊試験法の第1液（胃液）で崩壊せず、同第2液（腸液）では容易に溶解する腸溶性軟カプセルを製造することができる。

本発明においては粒径0.5～1.0mmの腸溶性軟カプセルを得ることができ、低メトキシシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウムの量、それらの水溶液をゲル化させる化合物との接触処理条件、例えば温度、濃度、時間等を調節することにより、極めて簡単に腸溶性をコントロールできる。

また従来の軟カプセルの製造装置がそのまま使用でき、有機溶剤を用いないので作業が安全である。さらに得られた軟カプセルは経時変性がなく、また可塑剤の使用量が少ないため被カプセル化物質の変質を起さず、かつ素材自体が人体に無害である。

さらに液中硬化被覆法の採用が可能であり、シームレスカプセルを製造し得、被カプセル化物の変質をより完全に抑制できる。本発明は各種医薬品、食品、嗜好品等多くの用途に使用できる。特

シウム水溶液（15℃）に3分間浸漬し、次いで乾燥、洗浄して腸溶性軟カプセルを得る。

得られた腸溶性軟カプセルの日本薬局方第10改正崩壊試験方法による溶解性試験結果は以下の通りである。

溶 解 試 験

内容物放出時間

第1液（pH 1.2）に対する溶解性：2時間<
第2液（pH 6.8）に対する溶解性：2～3分

実施例 2

以下の処方を用い実施例1と同様にして腸溶性軟カプセルを製造し、その溶解性を評価した。

処 方

| | |
|------------|--------|
| ゼラチン | 13.3 部 |
| グリセリン | 5.7 % |
| アルギン酸ナトリウム | 1 % |
| 精製水 | 80 % |
| 計 | 100 % |

溶 解 試 験

内容物放出時間

第1液（pH 1.2）に対する溶解性：2時間<
第2液（pH 6.8）に対する溶解性：3～5分

実施例 3

以下の処方で皮覆液を調製する。

処方

| | | |
|------------|-----|---|
| ゼラチン | 15 | 部 |
| D-ソルビット | 4 | " |
| アルギン酸ナトリウム | 1 | " |
| 精製水 | 80 | " |
| <hr/> | | |
| 計 | 100 | " |

実施例 1 と同様にして腸溶性^軟カプセルを製造し
日本薬局方第 10 改正崩壊試験法に従つて溶解性
を試験した。結果を以下に示す。

| 溶 解 試 験 | 内容物放出時間 |
|------------------------|-----------|
| 第 1 液 (pH 1.2) に対する溶解性 | : 2 時間 < |
| 第 2 液 (pH 6.8) に対する溶解性 | : 3 ~ 5 分 |

特許出願人 森下仁丹株式会社

代 理 人 弁理士 青 山 保 ほか 1 名

